

~~SECRET~~

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 95 773**

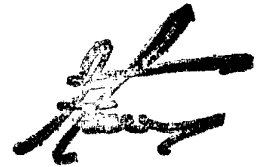
**REQUERENTE:** BOOTS PHARMACEUTICALS, INC., norte-americana  
(Estado de Delaware), com sede em 300 Tri  
State International Centre, Lincolnshire,  
Illinois 60069-4415, Estados Unidos da Améri-  
ca

**EPÍGRAFE:** "Processo de preparação de polímeros de iodo-  
tironina"

**INVENTORES:** Keith R. Latham e Vicent E. Latham

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América em 3 de Novembro de 1989 sob o  
nº. 07/430990



PATENTE Nº. 95 773

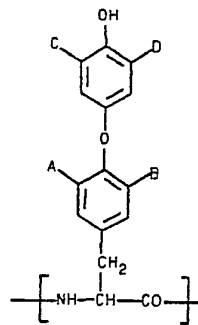
"Processo de preparação de polímeros de iodotironina"

para que

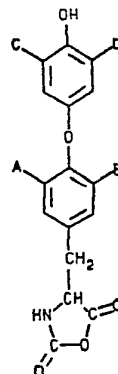
BOOTS PHARMACEUTICALS, INC., pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

RESUMO

O presente invento refere-se ao processo de preparação de polímeros de iodotironina possuindo uma pluralidade de unidades recorrentes de fórmula I



na qual A é iodo e B, C e D são, independentemente, H ou iodo, por polimerização de N-carboxianidridos de fórmula III



na qual A, B, C e D são definidos como anteriormente. Os polímeros nos quais A e C são iodo e B e D são, independentemente, H ou iodo, e nos quais substancialmente todas as unidades recorrentes são L-estereoisómeros, têm utilidade no tratamento de deficiências da hormona tiroideia.

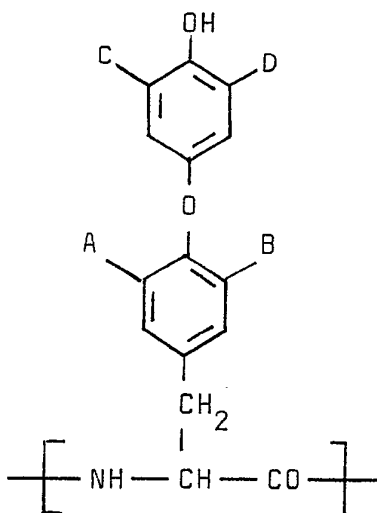


MEMÓRIA DESCRITIVA

Este invento refere-se a polímeros de iodotironina, os quais têm utilidade no tratamento de deficiências da hormona tiróide, a composições farmacêuticas contendo polímeros de iodotironina e à utilização de polímeros de iodotironina no tratamento de deficiências da hormona tiróide. Os polímeros de iodotironina de acordo com o presente invento contêm unidades recorrentes ligadas por grupos em ponte -NHCO- e são, conseqüentemente, polipéptidos.

As deficiências da hormona tiróide são estados de doença, nos quais é libertada para o corpo hormona tiróide insuficiente causando um abrandamento de todos os processos metabólicos do corpo e, nas crianças, causando desenvolvimento físico e mental deficiente. Glândulas tiróides dessecadas, obtidas de boi, carneiro ou porco, foram utilizadas durante muitos anos para tratar deficiências da hormona tiróide. Contudo, a dose de hormona tiróide efectiva de glândulas tiróides dessecadas é difícil de regular devido a variações no teor em iodo entre preparações. Mais recentemente foi utilizada levotiroxina sintética (LT<sub>4</sub>) para tratar deficiências da hormona tiróide.

O presente invento fornece um polímero de iodotironina sintético, substancialmente puro, possuindo uma pluralidade de unidades recorrentes, as quais podem ser iguais ou diferentes, de fórmula I



na qual A é iodo e B, C e D são, independentemente, H ou iodo.



Nos polímeros de iodotironina preferidos, substancialmente todas as unidades recorrentes de fórmula I estão na mesma forma estereoisomérica. Nos polímeros de iodotironina particularmente preferidos, substancialmente todas as unidades recorrentes de fórmula I são estereoisómeros L. Nos polímeros de iodotironina preferidos, A e C são iodo e B e D são, independentemente, H ou iodo. Nos polímeros de iodotironina particularmente preferidos, A e C são iodo e pelo menos um de B e D é iodo. O número médio de unidades recorrentes pode variar de cerca de 5 até cerca de 400, preferivelmente de cerca de 10 até cerca de 400, mais preferivelmente de cerca de 20 até cerca de 200, ou de cerca de 30 até cerca de 150, ou de cerca de 80 até cerca de 120.

As unidades recorrentes de fórmula I são derivadas de um ou mais compostos de iodotironina seleccionados de entre o grupo constituído por 3-T<sub>1</sub>, 3,3'-T<sub>2</sub>, 3,5-T<sub>2</sub>, T<sub>3r</sub>, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, tal como definido na Tabela I, abaixo.

Tabela I

3,3',5,5'-tetra-iodotironina	T <sub>4</sub>
3,3',5-triiodotironina	T <sub>3</sub>
3,3',5'-triiodotironina	T <sub>3r</sub>
3,5-diiodotironina	3,5-T <sub>2</sub>
3,3'-diiodotironina	3,3'-T <sub>2</sub>
3-mono-iodotironina	3-T <sub>1</sub>

Quando os polímeros de iodotironina de acordo com o presente invento são utilizados para tratar deficiências da hormona tiróide, substancialmente todas as unidades recorrentes de fórmula I são os estereoisómeros L fisiológicos. Isto é, pelo menos 90%, preferivelmente 95%, e mais preferivelmente mais do que 99% das unidades recorrentes são estereoisómeros L fisiológicos. Nos polímeros de iodotironina utilizados para tratar deficiências da hormona tiróide, as unidades recorrentes de fórmula I são derivados dos compostos de iodotironina farmacologicamente activos identificados na Tabela II.

Tabela II

3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina	Tiroxina	LT <sub>4</sub>
3,3',5-triiodo-L-tironina	Liotironina	LT <sub>3</sub>
3,3',5'-triiodo-L-tironina	T <sub>3</sub> inversa	LT <sub>3r</sub>
3,3'-di-iodo-L-tironina	-	3,3'-LT <sub>2</sub>

Numa concretização do invento, o polímero de iodotironina é um homopolímero tal como definido abaixo na Tabela III.

Tabela III

<u>Abreviatura</u>	<u>Substituição na fórmula I</u>			
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
poli-T <sub>4</sub>	I	I	I	I
poli-T <sub>3</sub>	I	I	I	H
poli-T <sub>3r</sub>	I	H	I	I
poli-3,5-T <sub>2</sub>	I	I	H	H
poli-3,3'-T <sub>2</sub>	I	H	I	H
poli-3-T <sub>1</sub>	I	H	H	H

Em cada um dos referidos homopolímeros, substancialmente todas as unidades recorrentes serão aquelas identificadas acima. Isto é, pelo menos 90%, preferivelmente pelo menos 95% e mais preferivelmente pelo menos 99% das unidades recorrentes de cada homopolímero conterão os substituintes identificados na Tabela III. Os homopolímeros de iodotironina nos quais substancialmente todas as unidades recorrentes de fórmula I são estereoisómeros L e nos quais A, B, C e D são iodo, ou nos quais A, B e C são iodo e D é H, têm utilidade no tratamento da deficiência da hormona tiróide. Os homopolímeros preferidos para utilização em terapia são poli-LT<sub>4</sub> e poli-LT<sub>3</sub>.

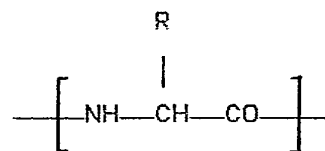
Os polímeros de iodotironina de acordo com o presente invento, nos quais substancialmente todas as unidades recorrentes de fórmula I são estereoisómeros L e A e C são iodo e B e D são, independentemente, H ou iodo, têm utilidade no tratamento de deficiências da hormona tiróide. A LT<sub>4</sub> é a hormona tiróide primária nos mamíferos, mas a LT<sub>3</sub> também é libertada pela glândula tiróide e também é activa como uma hormona tiróide. A



LT<sub>4</sub> e a LT<sub>3</sub> são encontradas no sangue numa proporção aproximada de 4:1. Numa concretização do presente invento, o polímero de iodotironina contém unidades recorrentes derivadas de LT<sub>4</sub> e de LT<sub>3</sub> para formar um copolímero destas unidades. Preferivelmente, de cerca de 70 a cerca de 90% das unidades recorrentes são derivadas da LT<sub>4</sub> e cerca de 10% a cerca de 30% das unidades recorrentes são derivadas da LT<sub>3</sub>. Mais preferivelmente, a proporção é de aproximadamente 4:1, isto é, cerca de 80% das unidades recorrentes são LT<sub>4</sub> e aproximadamente 20% das referidas unidades são LT<sub>3</sub>. Este copolímero é aqui referido como poli-LT<sub>4</sub>/LT<sub>3</sub>.

Verificou-se que a LT<sub>3r</sub> também pode ter um papel na função da hormona tiróide em humanos e noutros mamíferos. Um aspecto adicional do presente invento proporciona um polímero de iodotironina no qual uma fracção das unidades recorrentes são derivadas da LT<sub>3r</sub>. No referido polímero de iodotironina, aproximadamente 70-89% das unidades recorrentes são derivadas da LT<sub>4</sub>, aproximadamente 10-29% das unidades recorrentes são derivadas da LT<sub>3</sub> e as restantes unidades recorrentes são derivadas da LT<sub>3r</sub>. Mais preferivelmente, aproximadamente 80% das referidas unidades são derivadas da LT<sub>4</sub>, aproximadamente 15% das referidas unidades são derivadas da LT<sub>3</sub> e aproximadamente 5% das referidas unidades são derivadas da LT<sub>3r</sub>. Este heteropolímero é aqui referido como poli-LT<sub>4</sub>/LT<sub>3r</sub>.

Um aspecto adicional do presente invento proporciona polímeros de iodotironina, os quais contêm unidades recorrentes adicionais de fórmula II



na qual R é um residuo de qualquer um dos aminoácidos habitualmente encontrados na natureza. Estes aminoácidos estão catalogados por Lehninger em Principles of Biochemistry (1982) publicado por Worth Publishers Inc de New York (ver página 96) como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, gluta-



mina, ácido glutâmico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina e valina. As propriedades dos polímeros de iodotironina são modificadas por copolimerização com estes aminoácidos. Por exemplo, se é desejada maior solubilidade aquosa, aminoácidos hidrofílicos, como lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutâmico, serina ou treonina, podem ser copolimerizados na cadeia polipeptídica. A quantidade de aminoácido incorporada dependerá do copolímero(s) de iodotironina/aminoácido particular e das propriedades desejadas. As unidades recorrentes de fórmula II podem constituir até 50%, preferivelmente até 66%, mais preferivelmente até 80%, das unidades recorrentes nos copolímeros.

Os polímeros de iodotironina de acordo com o presente invento, os quais são os estereoisômeros L e, nos quais, as unidades recorrentes são de fórmula I na qual A e C são iodo e B e D são, independentemente, H ou iodo, têm utilidade no tratamento de deficiências da hormona tiróide. Um aspecto adicional do presente invento proporciona, portanto, uma composição farmacêutica adequada para o tratamento de deficiências da hormona tiróide, a qual compreende um diluente ou transportador farmacologicamente aceitável e um ingrediente farmacologicamente activo, constituído por uma quantidade farmacologicamente eficaz de um polímero de iodotironina sintético, substancialmente puro, possuindo uma pluralidade de unidades recorrentes, as quais podem ser iguais ou diferentes, de fórmula I na qual A e C são iodo e B e D são, independentemente, H ou iodo, sendo, no referido polímero, substancialmente todas as unidades recorrentes estereoisômeros L. Preferivelmente pelo menos um de B ou D é iodo. O número médio de unidades recorrentes pode variar de cerca de 5 a cerca de 400, preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 400, mais preferivelmente de cerca de 20 a cerca de 200, ou de cerca de 30 a cerca de 150, ou de cerca de 80 a cerca de 120. O polímero de iodotironina, nestas composições farmacêuticas, pode ser poli-LT<sub>4</sub>, poli-LT<sub>3</sub>, poli-LT<sub>4</sub>/LT<sub>3</sub>, poli-LT<sub>4</sub>/LT<sub>3</sub>/LT<sub>3r</sub>, ou misturas dos mesmos. Composições particularmente preferidas são aquelas nas



quais o polímero de iodotironina é poli-LT<sub>4</sub>, poli-LT<sub>3</sub>, uma mistura de poli-LT<sub>4</sub> e poli-LT<sub>3</sub> na qual a proporção de poli-LT<sub>4</sub> para poli-LT<sub>3</sub> se situa na gama de 7:3 a 9:1, preferivelmente de cerca de 4:1, ou uma mistura de poli-LT<sub>4</sub>, poli-LT<sub>3</sub> e poli-LT<sub>3r</sub> na qual a proporção de poli-LT<sub>4</sub> para poli-LT<sub>3</sub> e poli-LT<sub>3r</sub> é de, aproximadamente, 80:15:5.

Em utilização terapêutica, o polímero de iodotironina é, preferivelmente, administrado por via oral. Assim, as composições terapêuticas de acordo com o presente invento podem tomar a forma de qualquer uma das composições farmacêuticas conhecidas para administração oral. Os transportadores farmacêuticamente aceitáveis são bem conhecidos na arte da farmácia. As composições de acordo com o presente invento podem conter 0,1-90% em peso de polímero de iodotironina. As composições de acordo com o invento são, geralmente, preparadas sob a forma de dosagem unitária.

As composições para administração oral são as formas farmacêuticas conhecidas para a referida administração, por exemplo, comprimidos, cápsulas, xaropes e suspensões aquosas ou oleosas. O diluente ou transportador utilizado na preparação destas composições pode ser qualquer um dos materiais conhecidos na arte do farmacêutico. Os comprimidos podem ser preparados por mistura do polímero de iodotironina com um diluente inerte, tal como fosfato de cálcio, em presença de agentes desintegradores, por exemplo amido de milho, e de agentes lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, e por compressão da mistura num comprimido pelos processos conhecidos. Os comprimidos podem ser formulados numa forma conhecida pelos peritos na arte, de modo a produzirem uma libertação sustida dos compostos de acordo com o presente invento. Os referidos comprimidos podem, se desejado, ser fornecidos com revestimentos entéricos por processos conhecidos, por exemplo pela utilização de ftalato-acetato de celulose. De forma semelhante, as cápsulas, por exemplo cápsulas de gelatina dura ou mole, contendo o composto activo com ou sem excipientes adicionados, podem ser preparadas pelos meios convencionais e, se desejado, fornecidas com revestimentos entéricos numa forma conhecida. Os comprimidos e as cápsulas



podem, convenientemente, conter, cada um deles, 12,5 a 500 microgramas do polímero de iodotironina. Outras composições para administração oral incluem, por exemplo, suspensões aquosas contendo o polímero de iodotironina num meio aquoso em presença de um agente de suspensão não tóxico, tal como carboximetilcelulose de sódio e suspensões oleosas contendo um composto de acordo com o presente invento num óleo vegetal adequado, por exemplo óleo de amendoim.

Uma via alternativa de administração do polímero de iodotironina é por meio de uma implantação. Neste caso, implanta-se sob a pele do doente, uma pelota contendo polímeros de iodotironina possuindo grande número de unidades recorrentes e quantidades farmacologicamente activas do polímero de iodotironina são então libertadas durante um período de tempo prolongado, adequadamente durante diversas semanas ou meses.

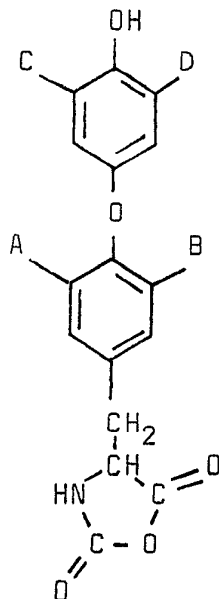
Em algumas formulações poderá ser benéfica a utilização dos compostos de acordo com o presente invento sob a forma de partículas de dimensões muito reduzidas, por exemplo tal como obtidas por trituração por energia de fluido.

As composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz dos polímeros de iodotironina de acordo com o presente invento, nos quais substancialmente todas as unidades recorrentes de fórmula I são os estereoisómeros L, podem ser utilizadas para tratar deficiências da hormona tiróide em animais de sangue quente, incluindo seres humanos. No referido tratamento, a quantidade do polímero de iodotironina administrada por dia está sob o controlo do clínico prescriptor e dependerá inter alia da idade do doente e da gravidade da condição a ser tratada, mas situar-se-à, geralmente, na gama de 12,5 a 1000 microgramas por dia, preferivelmente de 25 a 400 microgramas por dia, mais preferivelmente de 50 a 300 microgramas por dia, administrada em dose única ou em doses divididas, numa ou mais vezes durante o dia. No caso dos polímeros de iodotironina possuindo unidades recorrentes de fórmula II, a quantidade de polímero administrada pode ser mais elevada do que aquela citada



anteriormente, mas será tal que originará quantidades equivalentes das porções de iodotironina farmacologicamente activas.

Um processo preferido de síntese dos polímeros de iodotironina de acordo com o presente invento compreende a polimerização de um ou mais N-carboxianidridos (NCA) de fórmula III



na qual A é iodo e B, C e D são H ou iodo. Os N-carboxianidridos de fórmula III adequados estão identificados na Tabela IV.

Tabela IV

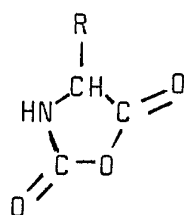
<u>Abreviatura</u>	<u>Substituição na fórmula III</u>			
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
T <sub>4</sub> -NCA	I	I	I	I
T <sub>3</sub> -NCA	I	I	I	H
T <sub>3r</sub> -NCA	I	H	I	I
3,5-T <sub>2</sub> -NCA	I	I	H	H
3,3'-R <sub>2</sub> -NCA	I	H	I	H
3-T <sub>1</sub> -NCA	I	H	H	H

Quando o polímero de iodotironina desejado é um no qual substancialmente todas as unidades recorrentes estão na mesma forma estereoisomérica (preferivelmente a forma estereoisomérica L), o N-carboxianidrido de fórmula III deve estar substancialmente todo na mesma forma estereoisomérica.

Quando o polímero de iodotironina desejado é um homopolíme-



ro, é utilizado um N-carboxianidrido de fórmula III. Contudo, se o polímero de iodotironina desejado é um copolímero ou um heteropolímero, então são utilizados dois ou mais N-carboxianidridos de fórmula III nas mesmas razões molares que as desejadas no polímero de iodotironina. Por exemplo, quando o polímero de iodotironina desejado é um copolímero de LT<sub>4</sub> e LT<sub>3</sub>, os N-carboxianidridos de LT<sub>4</sub> e de LT<sub>3</sub> são utilizados na razão molar desejada no copolímero de iodotironina e quando o polímero de iodotironina desejado é um heteropolímero de LT<sub>4</sub>, LT<sub>3</sub> e LT<sub>3r</sub>, os N-carboxianidridos de LT<sub>4</sub>, de LT<sub>3</sub> e de LT<sub>3r</sub> são utilizados na razão molar desejada no copolímero final. Quando o polímero de iodotironina também contém uma ou mais unidades recorrentes adicionais de fórmula II, pode ser utilizado um N-carboxianidrido de fórmula IV



para além do N-carboxianidrido de fórmula III. Os N-carboxianidridos de fórmula III e de fórmula IV são utilizados na razão molar desejada no polímero de iodotironina, final.

A polimerização compreende, preferivelmente, a reacção de um ou mais compostos de fórmula III num solvente anidro, preferivelmente numa concentração de cerca de 5-40% e a uma temperatura de cerca de 0°C até ao ponto de ebulição do solvente, durante um tempo suficiente para completar a polimerização. A reacção continua até a polimerização estar completa tal como indicado, por exemplo, por precipitação do produto, cessação da libertação do CO<sub>2</sub>, obtenção da viscosidade máxima ou por ausência do material de partida, tal como indicado, por exemplo, pelo exame espectroscópico da mistura reaccional. Exemplos de solventes anidros adequados incluem éteres, como o dioxano ou o tetra-hidrofurano, solventes aromáticos, como o benzeno, o clorobenzeno e o tolueno, e outros solventes, como a dimetilformamida, o acetato de etilo e o dimetilsulfóxido. Um solvente



preferido é o dioxano ou o tetra-hidrofurano.

Preferivelmente, é utilizada uma base como um iniciador na reacção anterior. Pode ser utilizada uma base inorgânica ou orgânica, embora seja preferida uma base orgânica. Exemplos de bases adequadas incluem aminas orgânicas tais como n-butilamina, trietilamina, tributilamina, triamilamina, diisopropiletilamina, ou alcóxidos de metal alcalino tais como metóxido de sódio ou etóxido de sódio. A razão molar do derivado do N-carboxianidrido de fórmula III para o iniciador situa-se na gama de 20 a 400, preferivelmente de 30 a 150, mais preferivelmente de 50 a 100. Mais preferivelmente, a base é o metóxido de sódio.

Os polímeros de iodotironina de acordo com o presente invento podem ser preparados pela iodação adicional dos polímeros de iodotironina possuindo unidades recorrentes de fórmula I na qual A é iodo, B é H ou iodo e C e D são H. Estes materiais de partida do polímero de iodotironina estão identificados na Tabela II como poli-3,5-LT<sub>2</sub> e poli-3-LT<sub>4</sub>, respectivamente. Se estes polímeros são submetidos a condições de iodação vigorosas, por exemplo pela utilização de tri-iodeto de potássio em excesso ou de monocloreto de iodo como o agente de iodação, podem ser produzidos polímeros de iodotironina nos quais C e D são, ambos, iodo. Assim, poli-3,5-LT<sub>2</sub> origina poli-LT<sub>4</sub> e poli-3-LT<sub>1</sub> origina poli-LT<sub>3r</sub>. Pela utilização de condições de iodação menos vigorosas, por exemplo tri-iodeto de potássio em dietilamina, é possível produzir um polímero de iodotironina no qual C é iodo e D é H. Assim, poli-3,5-LT<sub>2</sub> originaria poli-LT<sub>3</sub> e poli-3-LT<sub>1</sub> originaria poli-3,3'-LT<sub>2</sub>. Escolhendo condições de iodação nas quais a iodação é incompleta, por exemplo por restrição da quantidade do agente de iodação, é possível produzir polímeros de iodotironina nos quais C é iodo e nos quais D é iodo apenas em algumas das unidades recorrentes. Por exemplo, podem ser preparados copolímeros de LT<sub>4</sub> e LT<sub>3</sub> por iodação parcial de poli-3,5-LT<sub>2</sub>.

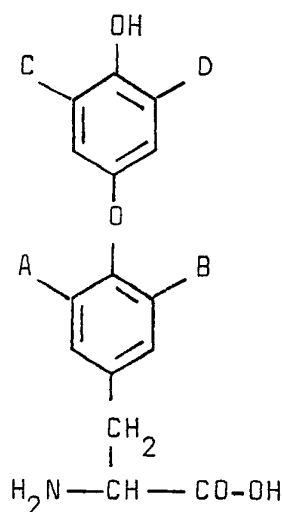
Os polímeros de iodotironina de acordo com o presente invento também podem ser preparados por condensação dos aminoáci-



dos a partir dos quais as unidades recorrentes de fórmula I são derivadas em presença de um agente desidratante, tal como dicitclo-hexilcarbodiimida, a qual é convertida em dicitclo-hexilureia quando remove os elementos de água dos dois resíduos de aminoácido para formar uma ligação peptídica entre eles. Os copolímeros e heteropolímeros podem ser preparados por condensação de misturas de dois ou mais aminoácidos.

As polimerizações homogêneas para formar heteropolímeros resultam numa distribuição aleatória de cada um dos componentes no polímero. Contudo, quando são desejadas combinações de heteropolímeros ou copolímeros, específicas de sequência, é útil uma síntese em fase sólida do tipo de Merrifield. O processo de síntese preferido é através dos intermediários de t-BOC ou f-MOC das iodotironinas ou de outros aminoácidos, se aplicável. A síntese processou-se como foi anteriormente descrito em Groginski, Amer. Biotech. Lab., Maio/Junho:38-51 (1986), aqui incorporado por referência.

O N-carboxianidrido de fórmula III pode ser preparado por reacção da iodotironina apropriada com um reagente de carbonilação para formar o N-carboxianidrido. Mais particularmente, são sintetizados por reacção de um composto representado pela fórmula V



ou um seu sal, com um reagente de carbonilação e recuperação do produto reaccional. Preferivelmente, a reacção tem lugar em presença de um solvente anidro, tal como o tetra-hidrofurano



(THF), mas podem ser utilizados outros solventes apropriados conhecidos dos peritos na arte. Um reagente de carbonilação preferido é o carbonato de hexaclorodimetilo,  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$ . Este composto químico, normalmente sólido, encontra-se disponível comercialmente na Aldrich Chemicals sob a marca registada Triphosgene. Tipicamente, a iodotironina é suspensa no solvente anidro e o carbonato de hexaclorodimetilo é adicionado. É utilizado um excesso de carbonato de hexaclorodimetilo. Alternativamente, pode ser utilizado o fosgénio gasoso como agente de carbonilação.

Após ter sido preparado, o polímero de iodotironina pode ser precipitado e o sólido resultante recolhido por filtração e pode ser adicionalmente purificado, se necessário, por recristalização. O produto é vantajosamente seco por liofilização. Neste processo, o polímero de iodotironina precipitado, se necessário a seguir à recristalização, é pré-congelado ou congelado in situ por arrefecimento por evaporação in vacuo com suficiente calor externo fornecido para obter o produto com o desejado teor em humidade, preferivelmente menos do que 0,1%.

Os N-carboxianidridos de fórmula III obtidos pela síntese anterior são tipicamente recristalizados para obter intermediários de pureza farmacêutica. Dado que os anidridos preparados são sensíveis à humidade, são importantes cuidados especiais para assegurar as condições anidras da reacção, recuperação e armazenagem dos N-carboxianidridos. Este processo sintético também pode ser utilizado para preparar os derivados de N-carboxianidrido de fórmula IV para co-polimerização ou heteropolimerização com os derivados de N-carboxianidridos de fórmula III para preparar os polímeros de iodotironina possuindo unidades recorrentes de fórmula II adicionais.

Os compostos de fórmula V são preparados por processos que são bem conhecidos na arte, tal como aqueles descritos, por exemplo, nas Patentes dos EUA 2579668, 2886592, 2889363, 2889364, 3477954 e 3577535.

Os polímeros de iodotironina de acordo com o presente



invento proporcionam um processo de distribuição de hormonas tiróides a um doente necessitado das mesmas. Dado que as hormonas tiróides são libertadas por proteólise digestiva dos polímeros de iodotironina de acordo com este invento, espera-se que a utilização dos polímeros de iodotironina tenha um efeito fisiológico longo por causa da libertação sustida a partir dos polímeros das hormonas tiróides monoméricas. A utilização de copolímeros contendo unidades recorrentes derivadas de duas ou mais hormonas tiróides ou de misturas de homopolímeros das hormonas tiróides na proporção apropriada proporciona um meio pelo qual a proporção das hormonas tiróides que ocorre naturalmente pode ser duplicada. Foram feitas, anteriormente, tentativas para duplicar esta proporção que ocorre naturalmente pela administração de uma mistura de  $LT_3$  e  $LT_4$  (ver, por exemplo, as Patentes dos EUA 3477954 e 3577535). Contudo, a  $LT_3$  tem uma semi-vida no sangue curta quando comparada com a semi-vida da  $LT_4$  e, deste modo, a proporção desejada não pode ser mantida durante um período de tempo longo. Os polímeros de iodotironina de acordo com o presente invento são materiais sólidos que podem ser prontamente manipulados e formulados para originar composições farmacêuticas consistentes e estáveis para o tratamento de deficiências da hormona tiróide.

O invento será agora ilustrado pelos Exemplos seguintes.

#### Exemplo 1

Foi adicionado carbonato de hexaclorodimetilo (10 g) a uma suspensão de 3,5-di-iodo-L-tironina (26,3 g) em tetra-hidrofurano anidro (125 ml), e a mistura foi aquecida até  $67^{\circ}C$  durante 15 minutos. Foram adicionados tetra-hidrofurano anidro (500 ml) e, de seguida, hexano anidro (3000 ml) e a mistura foi armazenada a  $20^{\circ}C$  durante três horas. O N-carboxianidrido de 3,5-di-iodo-L-tironina ( $3,5-LT_2-NCA$ ) foi recolhido por filtração. Rendimento 24 g.

#### Exemplo 2

Uma solução de N-carboxianidrido de 3,5-di-iodo-L-tironina (1 g) em dioxano (10 ml) foi agitada rapidamente e foi adicionada



uma solução a 1% de metóxido de sódio em metanol (0,05 ml). A mistura foi agitada durante seis dias à temperatura ambiente e, em seguida, foi adicionado éter de petróleo (20 ml) e a lama resultante foi triturada com éter de petróleo. A 3,5-di-iodo-L-tironina polimérica (poli 3,5-LT<sub>2</sub>) foi recolhida por filtração e seca in vacuo. Rendimento 0,96 g.

#### Exemplo 3

De uma forma semelhante àquela descrita no Exemplo 1, foi preparado o N-carboxianidrido de 3,3',5-tri-iodo-L-tironina (LT<sub>3</sub>-NCA) com rendimento de 65%, e polimerizado para originar a 3,3',5-tri-iodo-L-tironina polimérica (poli-LT<sub>3</sub>) com rendimento de 62% numa forma semelhante àquela descrita no Exemplo 2.

#### Exemplo 4

Duma forma semelhante àquela descrita no Exemplo 1, foi preparado o N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (LT<sub>4</sub>-NCA) com rendimento de 22% a partir da 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina, a qual foi seca in vacuo a 100°C durante 17 horas e, em seguida, polimerizada para originar a 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina polimérica (poli-LT<sub>4</sub>), com rendimento de 82%, numa forma semelhante àquela descrita no Exemplo 2.

#### Exemplo 5

Duma forma semelhante àquela descrita no Exemplo 1, foi preparado o N-carboxianidrido de 3,5,5'-tri-iodo-L-tironina (LT<sub>3r</sub>-NCA) com rendimento de 51% e foi polimerizado para originar a 3,5,5'-tri-iodo-L-tironina polimérica (poli-LT<sub>3r</sub>), com rendimento de 70%, numa forma semelhante àquela descrita no Exemplo 2.

#### Exemplo 6

Uma mistura de 4 partes de N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (LT<sub>4</sub>-NCA), preparado numa forma semelhante àquela descrita no Exemplo 1 e 1 parte de N-carboxianidrido de 3,3',5-tri-iodo-L-tironina (LT<sub>3</sub>-NCA) preparado numa forma semelhante àquela descrita no Exemplo 3, foi polimerizada numa forma semelhante àquela descrita no Exemplo 2 para originar um polímero contendo unidades recorrentes derivadas de LT<sub>3</sub> e LT<sub>4</sub> (poli-LT<sub>4</sub>/LT<sub>3</sub>), com rendimento de 62%.



### Exemplo 7

Uma mistura de 80 partes de N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (LT<sub>4</sub>-NCA) preparado numa forma semelhante àquela descrita no Exemplo 4, 15 partes de N-carboxianidrido de 3,3',5-tri-iodo-L-tironina (LT<sub>3</sub>-NCA) preparado numa forma semelhante àquela descrita no Exemplo 3 e 5 partes de N-carboxianidrido de 3,5,5'-tri-iodo-L-tironina (LT<sub>3r</sub>-NCA) preparado numa forma semelhante àquela descrita no Exemplo 5, foi polimerizada de uma forma semelhante àquela descrita no Exemplo 2 para originar um heteropolímero contendo unidades recorrentes derivadas de LT<sub>4</sub>, LT<sub>3</sub> e LT<sub>3r</sub> (poli-LT<sub>4</sub>/LT<sub>3</sub>/LT<sub>3r</sub>). O produto foi precipitado da mistura reaccional pela adição de éter de petróleo (2 volumes) e o precipitado foi seco in vacuo. Rendimento de 55%.

### Exemplo 8

Dissolveu-se 3,5-di-iodo-L-tironina polimérica (poli-3,5-LT<sub>2</sub> - 22 g, preparada numa forma semelhante àquela descrita no Exemplo 2) numa solução aquosa a 33% de dietilamina a 16 até 22°C. Foi adicionada com agitação uma solução de iodo 1,9 N numa solução <sup>de</sup> iodeto de potássio aquoso concentrado (88 ml). A mistura foi agitada a 4 até 10°C durante 2 horas. Formou-se um precipitado, o qual foi recolhido por filtração e lavado com água. O bolo de filtração foi dissolvido numa mistura de etanol (25 ml) e solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (100 ml). Foi adicionado ácido clorídrico 2 N para neutralizar a solução e formou-se um precipitado o qual foi recolhido por filtração e lavado com água. O bolo de filtração húmido foi colocado numa câmara de criodessecação in vacuo (menos do que 40 Pa) para congelar o bolo por meio de arrefecimento por evaporação. Foi fornecido calor suficiente (temperatura de prateleira de 40°C) para reduzir o teor em humidade para menos do que 0,1% em 24 horas. O produto era a 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina polimérica. Rendimento 27 g.

### Exemplo 9

A 3,5-di-iodo-L-tironina polimérica (poli-3,5-LT<sub>2</sub> - 18,4 g, preparada numa forma semelhante àquela descrita no Exemplo 2) foi dissolvida em dietilamina aquosa a 33% (185 ml). Foi adicionada

uma solução de tri-iodeto de potássio [82 ml de uma solução preparada a partir de iodo (26,2 g), iodeto de potássio (67,8 g) e água (90 ml)], com agitação, durante 30 minutos. A agitação continuou durante 15 minutos e foram adicionados água (111 ml) e, de seguida ácido clorídrico 2 N para causar a precipitação. O precipitado castanho foi recolhido por filtração, e o bolo de filtração foi dissolvido numa mistura de etanol (1332 ml) e solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N (111 ml). A solução foi filtrada, aquecida até à ebulição, e tratada com ácido acético aquoso a 30% até começar a precipitação. A mistura foi arrefecida em gelo e o precipitado recolhido por filtração e lavado com água. O bolo de filtração húmido foi colocado numa câmara de criodessecação in vacuo (menos do que 40 Pa) para congelar o bolo por meio de arrefecimento por evaporação. Foi fornecido calor suficiente (temperatura de prateleira de 40°C) para reduzir o teor em humidade para menos do que 0,1% em 24 horas. (Rendimento 24,6 g).

O produto foi hidrolisado com ácido e a cromatografia líquida de elevada eficiência (HPLC) do produto hidrolisado mostrou a presença de 83,3% de LT<sub>4</sub>, 16,4% de LT<sub>3</sub> e menos de 0,1% de 3,5-LT<sub>2</sub>, indicando que o produto era um polímero contendo unidades recorrentes derivadas de LT<sub>4</sub> e LT<sub>3</sub> (poli-LT<sub>4</sub>/LT<sub>3</sub>).

#### Exemplo 10

Duma forma semelhante àquela descrita no Exemplo 8, a 3-iodo-L-tironina polimérica (poli-3-LT<sub>1</sub>) foi di-iodada para originar a 3,5,5'-tri-iodo-L-tironina polimérica (poli-LT<sub>3r</sub>), com rendimento de 96%. A 3-iodo-L-tironina polimérica foi preparada duma forma semelhante àquela descrita no Exemplo 2, por polimerização do N-carboxianidrido de 3-iodo-L-tironina (3-LT<sub>1</sub>-NCA), o qual foi preparado com rendimento de 93% duma forma semelhante àquela descrita no Exemplo 1.

#### Exemplo 11

A co-polimerização directa de LT<sub>4</sub> e glicina foi efectuada por suspensão da 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (3,88 g) e glicina (formas zwitteriónicas) (0,37 g) em dioxano anidro (50



ml). Foi adicionada diciclo-hexilcarbodiimida (2,47 g) com agitação e a mistura reaccional foi agitada durante 4 dias a 17 - -22°C. Foi adicionado ácido acético (0,2 ml) para decompôr a diciclo-hexilcarbodiimida em excesso e foi adicionado éter de petróleo (50 ml) para precipitar o produto polimérico. O produto foi recolhido por filtração, e o bolo de filtração triturado com etanol. O produto polimérico foi seco in vacuo. Rendimento 5,22 g. A análise por HPLC da hidrólise ácida do produto mostrou uma mistura de 50/50 de LT<sub>4</sub> e glicina, indicando que o produto polimérico era um co-polímero contendo quantidades equimolares de LT<sub>4</sub> e glicina.

#### Exemplo 12

A LT<sub>4</sub> protegida com Boc e a glicina são preparadas tal como descrito em Tam e colab., Int. J. Peptide Protein Res., 21:57 (1983) e são polimerizadas por adições sequenciais padrão sobre pérolas de poliestireno como um suporte imobilizado. A sequência de acoplamento seguinte é utilizada tal como descrito em Spatola, Amer. Biotech Lab., Dez. 14-22 (1984).

<u>Passo</u>	<u>Reagente</u>	<u>Repetição</u>	<u>Tempo</u>
1	Cloreto de metileno	5	1
2	TFA	1	5
3	TFA	1	25
4	Cloreto de metileno	4	1
5	Diisopropiletilamina	2	2
6	Cloreto de metileno	3	1
7	DMF	3	1
8	Boc-glicina	-	1
9	DCC	-	-
10	DMF	1	1
11	Cloreto de metileno	3	1
12	Etanol	3	1
13	DMF	3	1
14	Boc-LT <sub>4</sub>	-	1
15	DCC	-	-
16	DMF	3	1
17	Cloreto de metileno	3	1
18	Etanol	3	1



Os passos 7 a 18 são repetidos 25 ou mais vezes para obter um polímero de 50 ou mais resíduos de comprimento. Finalmente, o copolímero é isolado clivando-o da resina utilizando HF. O copolímero formado por esta reacção possui unidades recorrentes alternadas derivadas de LT<sub>4</sub> e glicina.

#### Exemplo 13

Foi adicionado carbonato de hexaclorodimetilo (20 g) a uma suspensão do sal de sódio da 3,5-di-iodo-L-tironina (52,6 g), o qual tinha sido seco a 100°C in vacuo durante 24 horas, em tetra-hidrofurano anidro (250 ml) e a mistura foi aquecida até 65°C. A mistura reaccional foi deixada reagir durante cinco minutos e o solvente foi, então, removido por evaporação. Foram adicionados acetato de etilo anidro (50 ml) e, de seguida, diclorometano anidro (140 ml) e a mistura foi arrefecida a 4°C durante uma hora. O N-carboxianidrido de 3,5-di-iodo-L-tironina (3,5-LT<sub>2</sub>-NCA) foi recolhida por filtração, lavada com hexano anidro e seca in vacuo sem aquecimento. Rendimento 37,6 g.

#### Exemplo 14

Uma solução de N-carboxianidrido de 3,5-di-iodo-L-tironina (37,2 g) em acetato de etilo (372 ml, o qual tinha sido seco sobre carbonato de potássio), foi agitada rapidamente e foi adicionada uma solução a 1% de metóxido de sódio em metanol (1,86 ml). A mistura foi agitada durante quatro dias à temperatura ambiente e, em seguida, a 3,5-di-iodo-L-tironina polimérica (poli-3,5-LT<sub>2</sub>) foi recolhida por filtração, lavada com acetato de etilo e, de seguida, com hexano, e foi seca in vacuo. Rendimento 24,9 g.

#### Exemplo 15

A 3,5-di-iodo-L-tironina polimérica (0,715 g) foi triturada num pó fino e foi dissolvida, com aquecimento suave, numa mistura de dimetilformamida (8,6 ml), água (5,7 ml) e dietilamina (4,3 ml) e a solução foi arrefecida até 5-10°C. Foi preparada uma solução de tri-iodeto de potássio a partir de iodo (31,5 g) e de uma solução a 40% de iodeto de potássio em água (100 ml) de solução. Foram adicionadas quatro porções da solução resultante

(0,8 ml cada) durante 30 minutos. A mistura reaccional foi agitada durante toda a noite à medida que a temperatura se elevava até à temperatura ambiente e, de seguida, vertida em acetona (200 ml). Foi recolhido um sólido por filtração, e foi lavado com água desgaseificada. O sólido lavado foi congelado em gelo seco e liofilizado sob vácuo (menos do que 40 Pa) utilizando uma temperatura de prateleira de 35°C para originar a 3,3',5-tri-iodo-L-tironina polimérica (poli-LT<sub>3</sub>). Rendimento 0,9 g.

#### Exemplo 16

A 3,5-di-iodo-L-tironina polimérica (1 g) foi triturada num pó fino e foi dissolvida, com aquecimento suave, em dimetilformamida (5 ml). Foi adicionada, lentamente, uma mistura de ácido acético glacial (2 ml) e monocloreto de iodo (0,8 g) e a mistura resultante foi aquecida até 60°C. Foram adicionados ácido acético glacial (5 ml) e, de seguida, água (12 ml) e a mistura foi aquecida até 60°C. Foi adicionado bissulfito de potássio (0,3 g) e a mistura foi arrefecida em gelo. Foi recolhido um sólido por filtração e foi lavado com água. O sólido lavado foi congelado em gelo, seco e liofilizado sob vácuo (menos do que 40 Pa) utilizando uma temperatura de prateleira de 35°C para originar a 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina polimérica (poli-LT<sub>4</sub>). Rendimento de 1,56 g.

#### Exemplo 17

Foi adicionado carbonato de hexaclorodimetilo (2 g) a uma suspensão do sal de sódio da 3,3',5-tri-iodo-L-tironina (6,73 g), o qual tinha sido seco a 100°C in vacuo durante 24 horas, em tetra-hidrofurano anidro (25 ml) e a mistura foi aquecida até 65°C. A mistura reaccional foi deixada reagir durante dez minutos e o solvente foi, então, removido por evaporação. Foi adicionado acetato de etilo anidro (7 ml) para dissolver o residuo e, em seguida, foi adicionado diclorometano anidro (20 ml) e a mistura foi arrefecida a 4°C durante uma hora. Foi recolhido N-carboxianidrido de 3,3',5-tri-iodo-L-tironina (LT<sub>3</sub>-NCA) por filtração, lavado com hexano anidro e seco in vacuo sem aquecimento. Rendimento de 2,8 g.

Exemplo 18

Uma solução de N-carboxianidrido de 3,3',5-tri-iodo-L-tironina (1,0 g) em dioxano anidro (10 ml) foi agitada rapidamente e foi adicionada uma solução a 1% de metóxido de sódio em metanol (0,05 ml). A mistura foi agitada durante quatro dias à temperatura ambiente e, em seguida, foi adicionada água (10 ml) com agitação vigorosa. Foi recolhida 3,3',5-tri-iodo-L-tironina polimérica (poli-LT<sub>3</sub>) por filtração e foi lavada com água. O sólido lavado foi congelado em gelo seco e foi liofilizado sob vácuo (menos do que 40 Pa) utilizando uma temperatura de prateleira de 35°C. Rendimento 0,68 g.

Exemplo 19

Foi arrefecida uma suspensão do sal de sódio da 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (1,55 g), o qual tinha sido seco a 100°C in vacuo durante 24 horas, em tetra-hidrofurano anidro e foi adicionado carbonato de hexaclorodimetilo (0,4 g). A mistura foi aquecida até 50°C durante cinco minutos e o solvente foi removido por evaporação. O resíduo foi tratado com acetato de etilo anidro (10 ml) e, de seguida, com diclorometano anidro e foi, então, arrefecido em gelo. Foi recolhido N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (LT<sub>4</sub>-NCA) por filtração, lavado com hexano anidro e seco in vacuo sem aquecimento. Rendimento 0,7 g.

Exemplo 20

Uma solução de N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (1,0 g) em dioxano anidro (10 ml) foi rapidamente agitada e foi adicionada uma solução a 1% de metóxido de sódio em metano (0,05 ml). A mistura foi agitada durante quatro dias à temperatura ambiente e, em seguida, foi adicionada água (10 ml) com agitação vigorosa. Foi recolhida 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina polimérica (poli-LT<sub>4</sub>), por filtração, e lavada com água. O sólido lavado foi congelado em gelo seco, e liofilizado sob vácuo (menos do que 40 Pa) utilizando uma temperatura de prateleira de 35°C. Rendimento de 0,21 g.

Exemplo 21

A preparação seguinte é adequada para administração oral para o tratamento da deficiência da hormona tiróide.

	Componente	Quantidade
1	Polímero de iodotironina	10 a 300 µg (dependente da dose)
2	Amido de milho	30 mg
3	Lactose	61 mg
4	Polivinilpirrolidona (PVP)	4 mg
5	Talco	5 mg
6	Ascorbato de sódio	5 mg (antioxidante)

O polímero de iodotironina, finamente pulverizado, é misturado até à uniformidade com amido de milho, lactose, PVP e ascorbato, misturado numa pasta aquosa com 1,0 ml de H<sub>2</sub>O e criodessecado (temperatura de prateleira de 30°C, 4 Pa). O pó resultante é misturado uniformemente com talco e comprimido em comprimidos.

Exemplo 22

Ratazanas macho hipotiróides, as quais tinham 2 meses de idade e tinham um peso médio de 95 g, foram preparadas por remoção cirúrgica da glândula tiróide. Foram concedidas seis a oito semanas para clearance das hormonas tiróides endógenas, e as ratazanas foram sangradas pela veia da cauda, e os níveis séricos de LT<sub>3</sub> e LT<sub>4</sub> foram medidos por doseamento radioimunológico (RIA). As ratazanas apresentando níveis elevados de LT<sub>4</sub> devido a tiroidectomia inadequada foram removidas do estudo. Um grupo de controlo não tratado de quatro ratazanas tiroidectomizadas foi utilizado para testar quanto à regeneração do remanescente da tiróide durante o decurso da experiência. O grupo de tratamento de seis ratazanas recebeu, oralmente, por alimentação forçada, 10 µg/dia do polímero de iodotironina (poli-T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>), preparado no Exemplo 9, posta na forma de uma lama com xarope de milho. Após 8 dias de tratamento, os níveis séricos de LT<sub>3</sub> e LT<sub>4</sub> foram,



novamente, medidos por RIA. Os resultados obtidos estão representados abaixo, onde as quantidades de  $LT_4$  e  $LT_3$  estão representadas em nanogramas por decilitro de sangue e os valores citados são os valores médios para os grupos de animais.

	Antes do tratamento		Depois do tratamento	
	$LT_3$ (ng/dl)	$LT_4$ ( $\mu$ g/dl)	$LT_3$ (ng/dl)	$LT_4$ ( $\mu$ g/dl)
Controlo	22	0,80	34	0,88
Tratamento	26	<0,28	284	16,7

Dado que o estabelecimento de níveis sanguíneos adequados das hormonas tiróides é um pré-requisito necessário e suficiente para a condição eutiróide, concluiu-se que estes dados demonstram que a administração oral do copolímero de  $LT_4$  e  $LT_3$  pode tratar deficiências da hormona tiróide resultantes da libertação tiróide insuficiente de hormonas tiróides.

#### Exemplo 23

O sal de sódio da 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina foi suspenso em água, e foi adicionado ácido clorídrico diluído (1 N) para originar um pH entre 4 e 5. A mistura foi agitada durante 5 minutos e o sólido formado foi recolhido por filtração, lavado com água e seco sob vácuo a uma temperatura na gama de 30-50°C. O sólido era a 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina.

A 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (46,1 g) foi suspensa em tetra-hidrofurano (400 ml) num recipiente envolvido em folha de metal. A mistura foi aquecida a 50-55°C sob pressão ligeiramente reduzida, e foi removido o solvente (100 ml) por destilação. Foi adicionada uma porção adicional de tetra-hidrofurano (100 ml) e a destilação foi repetida para recolher um total de 200 ml de solvente. Foi adicionada uma solução de carbonato de hexacloro-dimetilo (12 g) em tetra-hidrofurano (35 ml), a 55°C, durante um período de vinte minutos e a mistura foi aquecida a 55°C durante 2 horas. Foi adicionada uma porção adicional de carbonato de



hexaclorodimetilo (6 g) em tetra-hidrofurano (15 ml) durante dez minutos e a mistura foi aquecida a 55°C durante 1,5 horas. A mistura foi adicionada a hexano seco (3,8 l) à temperatura ambiente durante 20 minutos. Foi recolhido um sólido amarelo por filtração, lavado com hexano e seco in vacuo a 42°C. Rendimento de 42,7 g.

Foi dissolvida uma amostra (35 g) do produto seco numa mistura de acetato de etilo (240 ml) e tetra-hidrofurano (90 ml) com aquecimento. A mistura foi filtrada através de carvão vegetal e o tetra-hidrofurano foi removido por destilação sob pressão reduzida. Foi adicionado acetato de etilo adicional (100 ml) e foram removidos 100 ml de solvente por destilação sob pressão reduzida. Este ciclo de adição/destilação foi repetido duas vezes. O volume foi, então, reduzido para 50 ml por evaporação e a solução foi armazenada a 2°C durante duas horas. O sólido resultante foi recolhido por filtração, lavado com acetato de etilo e seco in vacuo a 40°C. O sólido seco foi dissolvido numa mistura de acetato de etilo (170 ml) e tetra-hidrofurano (90 ml). O solvente foi removido por evaporação. O residuo foi dissolvido em acetato de etilo (100 ml) e o solvente foi removido por evaporação. Este ciclo de dissolução/evaporação foi repetido e o residuo foi dissolvido em acetato de etilo (100 ml). O volume foi reduzido para 50 ml por evaporação, e a solução foi armazenada a 2°C durante duas horas. O sólido resultante foi recolhido por filtração, lavado com acetato de etilo e seco in vacuo a 40°C para originar o N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina. Rendimento 21,2 g.

Uma solução de N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (1 g) em dioxano (8 ml) foi agitada a 50°C num recipiente <sup>envolvido</sup> /em folha de metal. Foi adicionada uma porção (50 microlitros) de uma solução de metóxido de sódio (67,2 mg) em metanol (10 ml) e a mistura foi agitada a 50°C durante 3,5 horas e, de seguida, foi adicionada uma porção adicional (50 microlitros) da solução de metóxido de sódio anterior, e a mistura foi agitada a 50°C durante um total de 23 horas. Foi recolhido um sólido, por filtração, foi lavado com dioxano e seco in vacuo a 50°C para



originar uma fracção insolúvel em dioxano da 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina polimérica. Rendimento 0,317 g. O filtrado foi lentamente adicionado a hexano (25 ml), e o sólido resultante foi recolhido por filtração, lavado com hexano e seco in vacuo a 50°C para originar uma fracção solúvel em dioxano da 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina polimérica. Rendimento 0,403 g.

#### Exemplos 24 a 27

Foram preparadas quatro soluções de N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (1 g preparado no Exemplo 23) em dioxano (10 ml), com aquecimento. Foram preparadas quatro soluções de metóxido de sódio em metanol como se segue:

Ex.	Peso de NaOMe (mg)	Volume de metanol (ml)
24	67,2	10
25	134	10
26	335	10
27	670	10

Uma amostra (50 microlitros) de uma destas soluções de metóxido de sódio foi adicionada a cada uma das soluções de N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina e as misturas resultantes foram armazenadas a 48-50°C durante 23 horas. No Exemplo 24, foi adicionada uma porção adicional (50 microlitros) da solução de metóxido de sódio, após 1 hora. As misturas foram, então, armazenadas à temperatura ambiente durante 48 horas e o sólido que se formou foi recolhido por filtração e seco a 40°C in vacuo para originar fracções insolúveis em dioxano da 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina polimérica. Os rendimentos foram: Ex. 24 - 0,014 g, Ex. 25 - 0,220 g, Ex. 26 - 0,260 g, e Ex. 27 - 0,290 g. Os filtrados foram adicionados, gota a gota, a hexano (15 ml) durante 5 minutos. Formou-se um precipitado que foi deixado repousar. O sobrenadante foi removido por decantação e o residuo foi seco in vacuo a 40°C para originar fracções solúveis em dioxano da 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina polimérica, como um sólido amarelo. Rendimentos: Ex. 24 - 0,705 g, Ex. 25 - 0,700 g,

Ex. 26 - 0,500 g, e Ex. 27 - 0,580 g.

#### Exemplo 28

Uma porção (10 microlitros) de uma solução de metóxido de sódio (134 mg) em metanol (2 ml) foi adicionada a uma solução de N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (1 g preparado no Exemplo 23) em dioxano (10 ml) e a mistura foi aquecida a 50°C durante 24 horas. A mistura reaccional foi centrifugada (3000 rpm durante 5 minutos), e o sobrenadante foi removido por decantação. O resíduo foi tratado com dioxano (8 ml) e a mistura resultante foi centrifugada (3000 rpm durante 5 minutos). O resíduo (rendimento 0,485 g) foi seco in vacuo a 38°C para originar a 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina polimérica.

#### Exemplo 29

Uma porção (10 microlitros) de uma solução a 16% de N,N-diisopropiletilamina em dioxano foi adicionada a uma solução de N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (1 g preparado no Exemplo 23) em dioxano (10 ml) e a mistura foi aquecida a 50°C durante 96 horas e, em seguida, centrifugada (3000 rpm durante 5 minutos). O sobrenadante foi removido por decantação e o resíduo foi lavado com dioxano (4 ml) e foi seco in vacuo à temperatura ambiente para originar a 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina polimérica. Rendimento 0,56 g.

#### Exemplo 30

Adicionou-se uma porção (5 microlitros) de uma solução a 17,2% p/v de metóxido de sódio em metanol a uma solução de N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (1 g preparado no Exemplo 23) em dioxano (10 ml) e a mistura foi aquecida a 50°C durante 20 horas. O volume da mistura reaccional foi reduzido para 3 a 4 ml e, então, a mistura foi centrifugada (3000 rpm durante 5 minutos) e o sobrenadante foi removido por decantação. O resíduo foi lavado com dioxano (1 ml) e água (2 x 2 ml) e, então, transformado numa lama com água (10 ml) e, depois, arrefecido a -78°C e seco in vacuo (0,1 mm Hg) para dar a 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina polimérica. Rendimento 0,550 g.

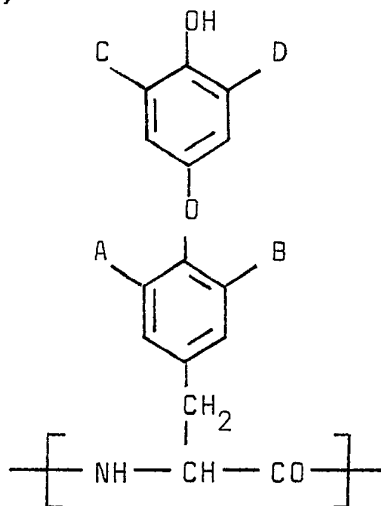


Exemplo 31

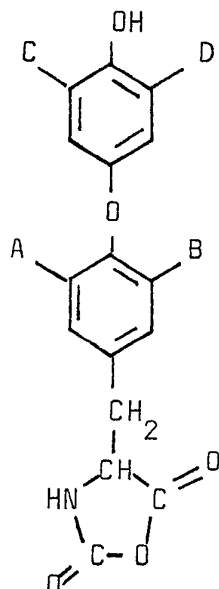
Foi adicionada uma porção (5 microlitros) de uma solução a 17,2% p/v de metóxido de sódio em metanol, a uma solução de N-carboxianidrido de 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina (1 g preparada no Exemplo 23) em tetra-hidrofurano (10 ml) e a mistura foi aquecida a 48°C durante 15 horas. Foi adicionada água para precipitar um sólido que foi separado por decantação. Arrefeceu-se uma porção do sólido húmido (0,310g) até -78°C e secou-se in vacuo (13 Pa) para dar a 3,3',5,5'-tetra-iodo-L-tironina. Rendimento 0,300 g.

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo para a preparação de um polímero de iodotironina possuindo unidades recorrentes, as quais podem ser iguais ou diferentes, de fórmula I



na qual A é iodo e B, C e D são, independentemente, H ou iodo, processo caracterizado por compreender os passos de polimerização de um ou mais N-carboxianidridos de fórmula III



na qual A é iodo e B, C e D são, independentemente, H ou iodo, para produzir o polímero e, em seguida, recuperação do referido polímero na forma substancialmente pura.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o passo de polimerização compreender a reacção de um ou mais



6 - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o passo de copolimerização compreender a reacção dos N-carboxianidridos num solvente anidro utilizando, como iniciador, uma base.

7 - Processo para a preparação de um polímero de iodotironina possuindo unidades recorrentes de fórmula I na qual A é iodo, B é H ou iodo, e C e D são iodo, caracterizado por compreender os passos de diiodação de um polímero de iodotironina possuindo unidades recorrentes de fórmula I na qual A é iodo, B é H ou iodo e C e D são H, e, em seguida, recuperação do polímero de iodotironina requerido sob forma substancialmente pura.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o passo de diiodação compreender a utilização de monocloreto de iodo, como reagente de diiodação.

9 - Processo para a preparação de um polímero de iodotironina possuindo unidades recorrentes de fórmula I na qual A é iodo, B é H ou iodo, C é iodo e D é H, caracterizado por compreender os passos de mono-iodação de um polímero de iodotironina possuindo unidades recorrentes de fórmula I na qual A é iodo, B é H ou iodo e C e D são H, e, em seguida, recuperação do polímero de iodotironina desejado, sob forma substancialmente pura.

10 - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o passo de iodação compreender a utilização de triiodeto de potássio como agente de mono-iodação.

Lisboa,

2. NOV. 1990

Por BOOTS PHARMACEUTICALS, INC.

- O AGENTE OFICIAL -

